

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Vosevi (Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir)

Utvärderad indikation

Behandling av kronisk hepatit C hos vuxna.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja sig från förslaget i detta underlag.

Vissa uppgifter har utelämnats i detta underlag, eftersom de bedöms omfattas av sekretess.

Översikt ansökan

Produkten	
Varumärke	Vosevi
Aktiv substans	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
ATC-kod	J05A
Beredningsform	Filmtabletter
Företag	Gilead Sciences Sweden AB
Typ av ansökan	Nyansökan
Sista beslutsdag	2018-03-27
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Behandling av kronisk hepatit C
Sjukdomens svårighetsgrad	Varierande beroende på fibrosstadium: <ul style="list-style-type: none"> • F0-F1 Låg • F2 Medelhög • F3-F4 Hög
Relevant jämförelsealternativ	För DAA-naiva: Maviret (för fibrosstadier F2-F4 i genotyp 2 och 3 samt F2-F3 i genotyp 1 och 4), Zepatier (för fibrosstadium F4 i genotyp 1 och 4) För DAA-erfarna: Sovaldi+Zepatier+ribavirin (för genotyp 1b och 4), Epclusa+ribavirin (för genotyp 1a, 2, 3, 5 och 6) För fibrosstadier F0-F1: Vänta med behandling till F2
Antal patienter i Sverige	Uppskattas finnas ca 35 000–45 000 patienter i Sverige. [-----] -----]
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] -----]
Terapiområdets omsättning per år	970 miljoner kronor AUP

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Vosevi	400 mg/100 mg/100 mg	28 tabletter	164 014,00 kr	165 060,25 kr

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Rebecka Lantto Graham och Susanne Johansson (medicinska utredare), Daniel Högberg och Linnea Oldsberg (hälsoekonomer), Lisa Norberg (jurist), Emil Aho och Sara Dalin (analytiker).

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: Stephan Stenmark, överläkare/smittskyddsläkare och Ann-Sofi Duberg docent/överläkare. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 1919/2017

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Bifall med begränsning**

Subventioneras för patienter i samtliga fibrosstadier.

Begränsningstext

Subventioneras vid förskrivning av, eller i samarbete med, läkare vid infektions- eller gastroenterologisk klinik med erfarenhet av att behandla patienter med kronisk hepatit C-infektion. Patienten ska också följas upp i samråd med sådan läkare.

Villkorstext

Företaget ska i all sin marknadsföring och annan information tydligt informera om ovanstående begränsning.

- Hepatit C är ett virus som infekterar levern och över tid skadar levercellerna, vilket leder till fibrosutveckling och i senare stadier kan leda till levercirros, levercancer och leversvikt som kan kräva levertransplantation.
- Vosevi innehåller de pangenotypiska substanserna sofosbuvir, velpatasvir och voxilaprevir och är avsett för behandling av vuxna med kronisk infektion med hepatit C-virus (HCV).
- Vosevi har även visats ha god effekt hos patienter som tidigare behandlats men inte botats av direktverkande antivirala läkemedel (DAA-erfarna patienter).
- TLV bedömer svårighetsgraden för kronisk hepatit C med ingen eller obetydlig fibros (F0 och F1) som låg, svårighetsgraden för hepatit C med måttlig fibros (F2) som medelhög och svårighetsgraden för hepatit C med bryggfibros (F3) eller levercirros (F4) som hög.
- Det finns ett flertal andra direktverkande antivirala läkemedel mot hepatit C som subventioneras för behandling av patienter i F2-F4. De olika läkemedlen skiljer sig åt beroende på den genotyp de rekommenderas för. Inga hepatit C-läkemedel subventioneras i dagsläget för behandling av patienter i F0 och F1.
- För DAA-naiva patienter i fibrosgrad F2-F3 är jämförelsealternativen för Vosevi åtta veckors behandling med Maviret (genotyp 1–6). För patienter som tidigare har behandlats med interferon i genotyp 3 krävs 16 veckors behandling med Maviret vilket innebär att det mest relevanta jämförelsealternativet för den specifika patientpopulationen är Epclusa (tolv veckors behandling). För patienter i F4 är jämförelsealternativet tolv veckors behandling med Zepatier (genotyp 1 och 4) eller Maviret (genotyp 2, 3, 5 och 6). För patienter i fibrosgrad F0-F1 är jämförelsealternativet att vänta med behandling tills patienterna når F2 och därefter behandla med Vosevi.
- Inget HCV-läkemedel är indicerat för återbehandling av DAA-erfarna patienter och rekommenderad behandling för dessa patienter varierar beroende på vilken behandling patienten har fått tidigare.

- För DAA-naiva patienter har Vosevi visat god effekt vid åtta veckors behandling för patienter i fibrosstadier F0-F3 och tolv veckors behandling för patienter i fibrosstadium F4.
- För DAA-erfarna patienter som tidigare har behandlats med NS5A-hämmare och/eller proteashämmare har Vosevi visats ha god effekt, oavsett genotyp eller fibrosgrad, vid tolv veckors behandling.
- TLV bedömer att Vosevi har jämförbar effekt på gruppnivå med övriga behandlingsalternativ då inget annat visats i direkt jämförande studier. Det räcker därför att göra en kostnadsjämförelse för patienter i F2-F4.
- Till det ansökta priset kostar en behandling med Vosevi i åtta veckor 330 120 kronor och tolv veckors behandling 495 191 kronor.
- För DAA-naiva patienter i fibrosstadier F2-F3 är läkemedelskostnaden till det ansökta priset för Vosevi (åtta veckors behandling) högre i alla genotyper än läkemedelskostnaden (AUP) för Maviret i åtta veckor. För patienter i genotyp 3 som tidigare har behandlats med interferon är kostnaden för Vosevi lägre än läkemedelskostnaden (AUP) för Epclusa (12 veckors behandling). För patienter i fibrosstadium F4 krävs tolv veckors behandling med Vosevi vilket innebär att Vosevi har en högre kostnad än både tolv veckors behandling med Maviret, Epclusa och Zepatier.
- För DAA-erfarna patienter i fibrosstadier F2-F4 är läkemedelskostnaden till det ansökta priset för Vosevi till tolv veckors behandling lägre än samtliga läkemedelskombinationer för behandling av patienter som tidigare behandlats med NS5A- och/eller NS3/4A-proteashämmare.
- Företaget och landstingen avser att teckna en sidoöverenskommelse för Vosevi som säkerställer att kostnaden för en behandling mot hepatit C inte överstiger en, mellan parterna, överenskommen maximal läkemedelskostnad per patient. Därmed bedömer TLV att risker avseende höga kostnader vid lång behandlingstid samt återinsjuknande har omhändertagits. Sidoöverenskommelsen resulterar i att den maximala läkemedelskostnaden för Vosevi är lägre än lägsta nuvarande pris sett till AUP för DAA-naiva och DAA-erfarna patienter i fibrosstadier F2-F4 i alla genotyper.
- TLV bedömer att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för att behandla patienter i fibrosstadier F0-F1 med Vosevi (till den av företaget och landstingen avtalade maximala läkemedelskostnaden) jämfört med att behandla i F2 uppgår till ca [-----] kronor. I TLV:s känslighetsanalyser ändras flera parameter och kostnaden per vunnet QALY uppgår då till mellan ca [-----] kronor. Detta anser TLV är rimligt i förhållande till den nytta som den tidigare lagda behandlingen ger, för patienter med en svårighetsgrad som bedöms som låg.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Hepatit C.....	1
1.2	Läkemedlet.....	2
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	8
2	Trepartsöverläggningar	13
3	Hälsoekonomi	14
3.1	Effektmått.....	14
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	15
4	Resultat	18
4.1	Företagets grundscenarion.....	18
4.2	TLV:s grundscenario.....	20
4.3	Budgetpåverkan.....	23
4.4	Samlad bedömning av resultaten.....	23
5	Subvention och prisnivåer i andra länder	25
5.1	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.....	25
6	Regler och praxis	27
6.1	Den etiska plattformen.....	27
6.2	Författningstext m.m.	27
6.3	Praxis.....	27
7	Sammanvägning	29
8	Referenser	31
Bilagor		32
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	32

1 Medicinskt underlag

1.1 Hepatit C

Hepatit C är ett virus som sprids via blod och främst infekterar levern. Exempel på smittvägar är via injektionsberoende, kontaminerat blod, graviditet (mor-till-barnsmitta), vårdrelaterad smitta, tatuering/piercing med orena nålar och sexuella kontakter. Smittämnet är globalt sett mycket utbrett, men förekomsten i Sverige är förhållandevis låg; $\leq 0,5$ procent av befolkningen är infekterade. År 2015 beräknades det finnas mellan 35 000 till 45 000 personer i Sverige som någon gång diagnostiserats med hepatit C [1].

Virusinfektioner med hepatit C har varierande förlopp och prognos. I 25 till 50 procent av fallen läker infektionen spontant ut inom sex till tolv månader [2]. Därefter är chansen till spontan utläkning mycket låg och resterande andel av de som smittats med hepatit C utvecklar en kronisk infektion.

Vid kronisk hepatit C orsakar viruset en inflammation i levern som skadar levercellerna. Över tid sker en fibrosutveckling där de skadade levercellerna omvandlas till bindväv. Cirros är långt gången fibrosutveckling som också kallas skrumplever. När kroppen inte längre kan kompensera för leverskadan drabbas patienten av dekompenenserad levercirros som kan resultera i sviktande leverfunktion och i slutstadiet döden om inte patienten levertransplanteras. Patienter med cirros har också en ökad risk för att insjukna i levercancer med cirka tre till fyra procent ökad risk per år.

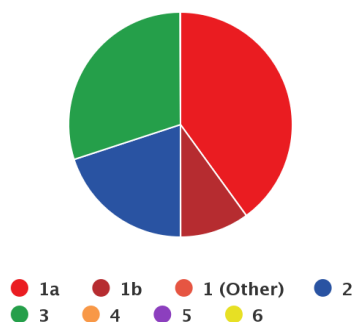
Progressionstakten från infektion till cirros varierar i olika studier och beror på vilken population som studeras [3]. Högre ålder än 30 år vid infektion, manligt kön och hög alkoholkonsumtion har visats öka risken för en snabbare progression. Enligt en metaanalys baserad på ett stort antal studier är risken för cirros efter 20 års infektion i genomsnitt 16 procent och efter 30 års infektion i genomsnitt 41 procent [4].

Hepatit C-infekterade patienter följs regelbundet upp vad gäller fibrosutvecklingen. Tidigare gjordes detta genom leverbiopsi men på senare tid har det blivit allt vanligare att istället använda icke-invasiv fibrosskattning. Med en kombination av validerade biomarkörer i blod och leverelasticitetsmätning kan en tillräckligt god fibrosskattning ofta göras. Då fibrosstadiet anges enligt Metavir-skalan går skalan från F0 till F4, där F4 innebär levercirros.

Förutom effekten på levern så kan patienter med hepatit C-infektion även ha så kallade extrahepatiska symtom. Dessa kan bero på att viruset även infekterar lymfocyter eller på den kroniska inflammationen. Exempel på extrahepatiska symtom är utfällning av immunoglobuliner i blodkärlen (kryoglobulinemi), B-cells lymfoproliferativa sjukdomar, typ 2 diabetes och CNS-störningar så som trötthet och försämrad koncentrationsförmåga.

Patienter som vet om att de är infekterade med hepatit C har också visats må psykiskt dåligt av vetskapen om infektionen [5]. Detta kan var kopplat till att de vet om att de har en kronisk sjukdom som kan leda till för tidig död eller cancer. Det kan också vara relaterat till en rädsla att smitta andra, social isolering då det kan vara svårt att informera en ny partner om sin sjukdom och stigmatisering eftersom sjukdomen ofta associeras med drogmissbruk. Hepatit C klassas som en allmänfarlig sjukdom som faller under smittskyddslagen. Det innebär bland annat att patienten är skyldig att informera om sin blodsmitta vid varje besök i sjukvården eller hos tandläkaren [6].

Det finns sex olika genotyper (olika genuppsättning) av hepatit C-virus (HCV). Virus med olika genotyp svarar olika bra på olika behandlingar. I Sverige har nästan hälften av patientpopulationen infekterats med virus av genotyp 1 och den andra hälften med genotyp 2 eller 3 (Figur 1). Genotyp 4, 5 och 6 förekommer, men i mycket liten grad.



Figur 1: Fördelningen av HCV genotyper i Sverige 2016
Källa: Polaris Observatory [7]

1.2 Läkemedlet

Läkemedlet Vosevi innehåller de aktiva substanserna sofosbuvir (NS5B-polymerashämmare), velpatasvir (NS5A-hämmare) och voxilaprevir (NS3/4A-proteashämmare).

Läkemedlet fick marknadsgodkännande i juli 2017 i en centraliserad procedur. EMA utredde läkemedlet i en accelererad process.

1.2.1 Indikation

Vosevi är avsett för behandling av vuxna med kronisk infektion med HCV.

Enligt EMA:s utvärdering har Vosevi en fördel gentemot andra hepatit C-läkemedel eftersom Vosevi har visats ha mycket god effekt hos patienter som tidigare behandlats men inte botats av direktverkande antivirala läkemedel (DAA-erfarna patienter).

1.2.2 Verkningsmekanism

Sofosbuvir är en pangenotypisk hämmare av RNA-polymeraset NS5B, som är nödvändig för virusets replikation. Efter att sofosbuvir byggts in i hepatit C-virusets RNA, kan inte RNA-kedjan byggas vidare.

Velpatasvir är en pangenotypisk hämmare av NS5A, ett viralt protein som är nödvändigt för viral RNA-replikation och virussammansättning.

Voxilaprevir är en pangenotypisk hämmare av HCV NS3/4A-proteas.

1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos av Vosevi är en tablett som tas oralt, en gång dagligen med föda. Rekommenderad behandlingstid för olika patientgrupper visas i tabell 1.

Tabell 1 Rekommenderad behandlingstid enligt produktresumén

Typ av patienter	Genotyp	Rekommenderad behandlingstid	
		Utan cirros (F0-F3)	Med cirros (F4)
DAA-naiva patienter	Alla HCV-genotyper	8 veckor	12 veckor 8 veckor kan övervägas hos patienter med genotyp 3

DAA-erfarna patienter	Alla HCV-genotyper	12 veckor	12 veckor
-----------------------	--------------------	-----------	-----------

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns sedan tidigare nio direktverkande antivirala (DAA) läkemedel godkända mot hepatit C. Dessa har olika indikationer för de olika hepatit C-genotyperna (tabell 2).

Tabell 2 Sammanställning av godkända DAA-läkemedel mot hepatit C

Läkemedel	Substans	Substansklass	Genotyper
Sovaldi	sofosbuvir	NS5B-polymerashämmare (nukleotidanalogue)	1,2,3,4,5,6
Olysio	simeprevir	Proteashämmare	1,4
Daklinza	daklatasvir	NS5A-hämmare	1,3,4
Harvoni	sofosbuvir och ledipasvir	NS5B-polymerashämmare (nukleotidanalogue) och NS5A-hämmare	1,4,5,6
Exviera	dasabuvir	NS5B-polymerashämmare (icke-nukleotidanalogue)	1
Viekirax	ombitasvir, paritaprevir och ritonavir	NS5A-hämmare och proteashämmare	1,4
Epclusa	sofosbuvir och velpatasvir	NS5B-polymerashämmare (nukleotidanalogue) och NS5A-hämmare	1,2,3,4,5,6
Zepatier	elbasvir och grazoprevir	NS5A-hämmare och proteashämmare	1,4
Maviret	glekaprevir och pibrentasvir	NS5A-hämmare och proteashämmare	1,2,3,4,5,6

Referensgruppen för antiviral terapi (RAV) publicerade i december 2017 en uppdaterad behandlingsrekommendation för läkemedelsbehandling av HCV-infektion hos vuxna och barn [8]. Följande stycke är utdraget från behandlingsrekommendationen.

Det kliniska målet för behandling av kronisk HCV-infektion är att förhindra utveckling av cirros eftersom det medför signifikant risk för levercancer och/eller dekompenenserad leversjukdom. Hos patienter som redan utvecklat cirros är behandlingsmålet i första hand att förhindra leversvikt och levercancer. När cirros väl har utvecklats finns en bestående, förhöjd risk för levercancer även efter virologisk utläkning. Det är därför centralt att patienter som ännu inte har cirros behandlas innan cirros har uppstått.

Det direkta behandlingsmålet definieras som *sustained virologic response* (SVR) och innebär i klinisk praxis omätbart HCV-RNA i plasma \geq tolv veckor efter avslutad behandling och motsvarar en botad infektion.

För att klargöra det medicinska behovet av behandling för en patient med kronisk HCV-infektion görs en prognosbedömning genom skattning av inflammation och fibros i levervävnaden, där framförallt fibrosstadium har stor betydelse.

För att undvika allvarlig fibros och levercancer rekommenderas att behandling ges till alla patienter med kronisk hepatit C så snart som detta är praktiskt möjligt. Framgångsrik behandling innebär även att patienten blir smittfri och därmed elimineras riskerna för mor-barnsmitta vid graviditet och förlossning, sexuell smitta samt smitta om injektionsverktyg används.

Mot bakgrund av WHO:s mål [9], ett dokument med avsikten att reducera incidensen av kronisk viral hepatit med 90 procent och dödligheten av dessa sjukdomar med 65 procent till år 2030 rekommenderar RAV att alla patientgrupper bör erbjudas behandling, inklusive individer som riskerar att sprida smitta. I praktiken innebär detta att patienter med aktivt injektionsmissbruk av illegala droger måste erbjudas behandling. För att en sådan behandlingsinsats ska bli framgångsrik krävs omfattande resurser och samordning av olika enheter och instanser inom myndigheter och sjukvård.

RAV bedömer således att alla patienter med kronisk hepatit C bör erhålla antiviral behandling även om patienter med avancerad sjukdom bör prioriteras i första hand. Dessa patienter har i stor utsträckning redan behandlats och därför bör andra patientgrupper nu erbjudas behandling.

Nedan beskrivs de kombinationer av läkemedel som RAV 2017 bedömer vara likvärdiga behandlingsalternativ ur effektsynpunkt för de olika genotyperna. Behandling utan tillägg av ribavirin (RBV), kort behandlingstid och mindre komplexa förskrivningsalternativ är att föredra (Tabell 3).

Tabell 3 Behandling av kronisk hepatit C, enligt behandlingsrekommendationerna från RAV 2017

Genotyp	Läkemedel	Behandlingslängd (evidensgrad ¹)	
		Utan cirros (F0-F3)	Med cirros (F4)
1	Epclusa	12 veckor (A1)	12 veckor (A1)
	Harvoni	8–12 veckor (A1) ¹	12 veckor (A1) ⁴
	Maviret	8 veckor (A1)	12 veckor (A1)
	Sovaldi + Daklinza	12 veckor (A1)	12–24 veckor (B1) ⁵
	Sovaldi + Olysio	12 veckor (A1)	12–24 veckor ¹¹
	Viekirax + Exviera	8-12 veckor (A1) ²	12–24 veckor (A1) ⁶
	Zepatier	12 veckor (A1) ³	12 veckor (A1) ³
2	Epclusa	12 veckor (A1)	12 veckor (A1)
	Maviret	8 veckor (A1)	12 veckor (A1)
3	Epclusa	12 veckor (A1)	12 veckor (A1)
	Maviret	8 veckor (A1) ⁷	12 veckor (A1) ⁷
	Sovaldi + Daklinza	12 veckor (A1)	24 veckor (B1) ⁸
4	Epclusa	12 veckor (A1)	12 veckor (A1)
	Harvoni	12 veckor (A1)	12–24 veckor (A1) ⁵
	Maviret	8 veckor (A1)	12 veckor (A2)
	Sovaldi + Daklinza	12 veckor (B1)	12–24 veckor (A1) ⁵
	Sovaldi + Olysio	12 veckor (B1)	12–24 veckor (A1) ⁵
	Viekirax + RBV	12 veckor (A1)	12 veckor (A1)
	Zepatier	12 veckor (A) ⁹	12 veckor (A1) ⁹
5 och 6	Epclusa	12 veckor (B1)	12 veckor (B1)
	Harvoni	12 veckor (B1)	12 veckor (B2) ¹⁰
	Maviret	8 veckor (A1)	12 veckor (A1)

¹Behandling i åtta veckor har visat sig vara lika effektiv hos de flesta patienter utan cirros.

²Åtta veckor rekommenderas vid genotyp 1b och stadium <F3 för tidigare obehandlade. Vid genotyp 1a, tillägg av RBV.

³Vid genotyp 1b i tolv veckor. Vid genotyp 1a och låg virusnivå (<800.000 IU/ml) i 12 veckor utan RBV. Vid genotyp 1a och hög virusnivå (> 800.000 IU/ml) rekommenderas 16 veckor med tillägg av RBV. Om resistensbestämning gjorts och RAVs (resistensmutationer i NS5A-regionen) inte kan påvisas är tolv veckor utan tillägg av RBV tillräckligt oavsett virusnivå.

⁴Med RBV tolv veckor. Behandling utan tillägg av RBV i tolv veckor kan ges till interferon-behandlingsnaiva patienter.

⁵Med RBV tolv veckor, eller 24 veckor utan RBV.

⁶Tolv veckor för genotyp 1b och 24 veckor för genotyp 1a. Vid genotyp 1a tillägg av RBV, vid genotyp 1b utan tillägg av RBV.

⁷16 veckors behandling kan övervägas till patienter med tidigare relaps efter interferonbaserad behandling (rekommendationsgrad B2)

¹Evidensgrad enligt EASL:s skala, baserad på GRADE-systemet där A betecknar evidens med hög kvalitet, B måttlig kvalitet och C låg kvalitet. 1 syftar på en stark rekommendation och 2 en svag rekommendation.

⁸ +/- RBV i 24 veckor. 16 veckor med RBV kan övervägas.

⁹ Tillägg av RBV och 16 veckors behandling bör övervägas vid hög virusnivå (>800.000 IU/ml) (rekommendationsgrad B2).

¹⁰ Tillägg av RBV kan övervägas.

¹¹ Med RBV tolv veckor, eller 24 veckor utan RBV. Finns att tillgå men bedöms som sämre alternativ.

1.3.2 Behandlingsrekommendationer för DAA-erfarna patienter

Vid behandlingssvikt med DAA ses ofta en selektion av virusvarianter med nedsatt känslighet mot ett eller flera läkemedel. Undantaget är behandling med NS5B-hämmaren sofosbuvir där selektion av varianter med nedsatt känslighet endast setts i enstaka fall och varit övergående. För HCV-proteashämmare och NS5A-hämmare ses däremot mutationer som ger nedsatt känslighet för läkemedlen relativt frekvent även i den obehandlade patienten. Generellt har förekomsten av sådana mutationer bara en begränsad påverkan på det kliniska utfallet [10].

Resistens mot proteashämmare som uppkommit på grund av behandling försvinner oftast ett till tre år efter avslutad läkemedelsbehandling. Proteashämmare kan därför med stor sannolikhet vara ett betydelsefullt bidrag till den nya regimenens aktivitet förutsatt att reversion av resistent variant skett. Då viruset återkommer (relaps) efter behandling som inkluderar NS5A-hämmare ses NS5A-hämmarresistens som i de flesta fall kvarstår. Däremot verkar det som att NS5A-hämmare behåller en partiell aktivitet även vid närvaro av resistent virusvarianter och kan därför troligtvis ge viss effekt som en del i en återbehandling [8].

Majoriteten av alla DAA-behandlingsregimer innehåller en NS5A-hämmare och NS5A-hämmarresistens är den främsta orsaken till behandlingssvikt med DAA. Det har tidigare inte funnits något DAA-läkemedel med godkänd indikation att behandla patienter med relaps efter tidigare behandling med NS5A- och eller proteashämmare. Patientgruppen som inte blivit virusfri efter tidigare behandling är heterogen och data beträffande återbehandling är fortfarande sparsamma.

Enligt de senaste rekommendationerna från RAV [8] bör behandling av patienter som tidigare fått relaps efter DAA-behandling inkludera kombinationer innehållande tre olika antiviraler med olika verkningsmekanism. Tillägg av ribavirin bedöms inte vara nödvändigt men kan övervägas vid genotyp 3 och/eller efter tidigare NS5A-hämmarinnehållande behandling. Eftersom resistens mot proteashämmare tenderar att försvinna bör återbehandling inledas först 12 månader efter föregående behandling med proteashämmare. Resistens mot preparat ingående i den tidigare regimen kan föreligga men förefaller inte påverka resultatet vid trippelbehandling.

Följande alternativ till trippelbehandling finns:

- Vosevi
- Sovaldi + Zepatier
- Sovaldi + Maviret

Av dessa kombinationer är i nuläget endast Vosevi registrerad i EU för användning till DAA-erfarna patienter med en behandlingstid på tolv veckor. Övriga kombinationer har potentiellt god effekt men begränsad dokumentation.

De europeiska behandlingsrekommendationerna av HCV (2016) ges ut av EASL (European Association for the Study of the Liver) [11] där deras senaste rekommendationer inkluderar följande behandlingsregimer som alternativ vid återbehandling för DAA-erfarna patienter som tidigare behandlats med NS5A-hämmare (Tabell 4).

Tabell 4 Återbehandlingsalternativ för DAA-patienter som tidigare behandlats med NS5A-hämmare (EASL)

Läkemedelskombination	Behandlingslängd ²	Genotyp
Sovaldi + Viekirax + Exviera	12 eller 24 veckor	1

² Behandlingslängd med eller utan tillägg av RBV beror på tidigare behandlingserfarenhet, fibrosstadium och genotyp.

Sovaldi + Viekirax	12 eller 24 veckor	4
Sovaldi + Zepatier	12 eller 24 veckor	1, 4
Sovaldi + Daklinza + Olysio	12 eller 24 veckor	1, 4
Epclusa + RBV	24 veckor	2, 3, 5, 6

2.3.3 Nuvarande subventionsstatus

De olika godkända hepatit C-läkemedlen har olika subventionsstatus vid olika fibrosgrader och genotyper. En sammanställning av läkemedlens subventionsstatus visas nedan i Tabell 5.

Tabell 5 Subventionsstatus hepatit C-läkemedel

Genotyp	Fibrosstadium	Subventioneras som ett förstahandsalternativ	Subventioneras när andra alternativ ej är lämpliga
1	F2	Viekirax Exviera Zepatier Epclusa Maviret	
	F3	Viekirax Exviera Zepatier Epclusa Maviret	Sovaldi Olysio Daklinza Harvoni
	F4	Viekirax Exviera Zepatier Epclusa	Sovaldi Olysio Daklinza Harvoni Maviret
2	F2+F3+F4	Epclusa Sovaldi Maviret	
3	F2+F3+F4	Epclusa Sovaldi Maviret	Daklinza
4	F2	Viekirax Zepatier Maviret	
	F3	Viekirax Zepatier Maviret	Sovaldi Olysio Daklinza Epclusa Harvoni
	F4	Viekirax Zepatier	Sovaldi Olysio Daklinza Epclusa Harvoni Maviret
5 och 6	F2	Epclusa Sovaldi Maviret	
	F3+F4	Epclusa Sovaldi Maviret	Harvoni

1.3.4 Aktuella NT-rekommendationer

Inom ramen för TLV:s handläggning av prisändringsansökningar från landstingen hölls överläggningar mellan TLV, de aktuella bolagen och samtliga landsting hösten 2016. I anslutning till detta och till landstingens gemensamma arbete med ordnat införande av nya läkemedel

ingicks överenskommelser om riskdelning och avtal om definierad maximal läkemedelskostnad per patient mellan landstingen och Merck Sharp and Dohme (MSD) (avseende Zepatier), Gilead Sciences (avseende Epclusa och Sovaldi) respektive AbbVie (avseende Viekirax och Exviera).

NT-rådet har, baserat på RAV:s senaste behandlingsrekommendation, TLV:s förmånsbeslut och innehållet i de tecknade sidoöverenskommelserna, utfärdat rekommendationer om användning. En uppdaterad NT-rekommendation kom ut den 10 oktober 2017 där Maviret (AbbVie) inkluderades i enlighet med TLV:s förmånsbeslut som trädde i kraft den 29 september 2017 (Tabell 6).

Tabell 6 NT-rådets förstahandsrekommendationer

Genotyp	Läkemedel (fibrosstadium \geq F2)
1	Viekirax + Exviera <i>eller</i> Zepatier
2	Epclusa <i>eller</i> Maviret (vid behandlingstid 8 veckor)
3	Epclusa <i>eller</i> Maviret (vid behandlingstid 8 veckor)
4	Viekirax + RBV <i>eller</i> Zepatier

Nya överläggningar mellan TLV, de aktuella bolagen och samtliga landsting har hållits hösten 2017. I anslutning till detta och till landstingens gemensamma arbete med ordnat införande av nya läkemedel avser företag och landsting att teckna nya överenskommelser om riskdelning och avtal om en maximal läkemedelskostnad per patient. En ny NT-rådsrekommendation baserad på de nya avtalen kommer att publiceras i december 2017.

1.3.5 Jämförelsealternativ

För DAA-naiva patienter i fibrosstadier F2-F4 har företaget angett olika jämförelsealternativ beroende på vilken genotyp av hepatit C patienten har. Företaget jämför med det läkemedel som vid tidpunkten för när ansökan skickades in hade den lägsta kostnaden till AUP vid den mest förekommande behandlingens längd enligt produktresumén. Vid genotyp 1 jämför företaget med tolv veckors behandling med Zepatier som innehåller substanserna grazoprevir (NS3/4A-proteashämmare) och elbasvir (NS5A-hämmare). Vid genotyp 2 och 3 jämför företaget med tolv veckors behandling med Epclusa som innehåller substanserna sofosbuvir (NS5B-polymerashämmare) och velpatasvir (NS5A-hämmare). Behandling av patienter med hepatit C med fibrosstadier F0-F1 subventioneras inte idag. För dessa patienter jämför företaget med ingen behandling.

För DAA-erfarna patienter i fibrosstadier F2-F4 jämför företaget med ingen behandling eller 24 veckors behandling med Epclusa med tillägg av ribavirin.

TLV:s bedömning: För DAA-naiva patienter i fibrosstadier F2-F3 jämför TLV Vosevi med åtta veckors behandling med Maviret (genotyp 1–6) och för patienter i F4 med tolv veckors behandling med Zepatier (genotyp 1 och 4) eller tolv veckors behandling med Maviret (genotyp 2, 3, 5 och 6).

I ansökan för Vosevi benämns patienter som tidigare behandlats med interferon som DAA-naiva. Dessa patienter går under benämningen behandlingserfarna i Mavirets godkända produktresumé och för patienter i genotyp 3 innebär det en förlängd behandlingstid på 16 veckor. För patienter med genotyp 3 som tidigare behandlats med interferon i fibrosstadier F2-F4 jämför TLV med tolv veckors behandling med Epclusa.

För patienter i fibrosstadier Fo-F1 jämför TLV med att vänta med behandling med Vosevi tills patienterna når F2.

Inget annat läkemedel är indicerat för återbehandling av DAA-erfarna patienter och rekommenderad behandling för dessa patienter varierar beroende på vilken behandling patienten har fått tidigare. TLV anser därför att det för DAA-erfarna patienter finns flera läkemedelsbehandlingar som skulle kunna utgöra ett jämförelsealternativ för respektive genotyp och fibrosgrad.

1.3.6 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: Svårighetsgraden av sjukdomen hepatit C är varierande beroende på fibrosgrad, men oavsett fibrosgrad kan patienterna må psykiskt dåligt av vetskapen om att de bär på en kronisk smittsam sjukdom omgärdad av stigma. Hos asymtomatiska patienter bedöms svårighetsgraden som låg, medan den hos de svårast sjuka, det vill säga de som utvecklar cirros med risk för leversvikt och levercancer, är hög.

Svårighetsgraden ökar därmed med fibrosutvecklingen. TLV har tidigare bedömt svårighetsgraden, utifrån en fyrgradig skala från låg till mycket hög, enligt nedan. TLV står kvar vid denna bedömning.

F0 Låg
F1 Låg
F2 Medelhög
F3 Hög
F4 Hög

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Effekten av Vosevi har utvärderats i fyra fas III-studier varav en var en placebokontrollerad och dubbelblindad studie (POLARIS-1) där patienter tidigare behandlade med DAA-läkemedel utvärderades. Resterande tre studier var oblidade där antingen DAA-behandlingserfarna patienter (POLARIS-4) eller DAA-behandlingsnaiva patienter (POLARIS-2 och POLARIS-3) utvärderades. I samtliga tre oblidade studier behandlades kontrollarmarna med sofosbuvir och velpatasvir.

Det primära effektmåttet var SVR12, definierat som bestående virologiskt svar (HCV RNA <15 IU/ml) tolv veckor efter avslutad behandling.

Substanserna sofosbuvir, velpatasvir och voxilaprevir som ingår i Vosevi kommer i följande stycke förkortas med SOF, VEL och VOX. Det kliniska studieprogrammet sammanfattas i Tabell 7.

Tabell 7 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall (%SVR12)
POLARIS-1 [12]	Placebokontrollerad, randomiserad, dubbelblindad, multi-center fas III-studie	SOF/VEL/VOX jämfört med placebo i 12 veckor	GT 1, 2, 3, 4, 5, 6 DAA -behandlingserfarna utan eller med cirros n=415	-SOF/VEL/VOX: 96% (253/263) -Placebo: 0% (0/152)
POLARIS-4 [12]	Öppen, randomiserad, multi-center fas III-studie	SOF/VEL/VOX jämfört med SOF/VEL i 12 veckor	GT 1, 2, 3, 4 DAA-behandlingserfarna utan eller med cirros n=333	-SOF/VEL/VOX: 98% (178/182) - SOF/VEL: 90% (136/151)

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall (%SVR12)
POLARIS-2 [13]	Öppen, randomiserad, multi-center fas III-studie	SOF/VEL/VOX8 veckor jämfört med SOF/VEL 12 veckor	GT 1, 2, 3, 4, 5, 6 DAA-behandlingsnaiva utan eller med cirros n=941	-SOF/VEL/VOX: 95% (476/501) -SOF/VEL: 98,2% (432/440)
POLARIS-3 [13]	Öppen, randomiserad, multi-center fas III-studie	SOF/VEL/VOX 8 veckor jämfört med SOF/VEL 12 veckor	GT 3 DAA-behandlingsnaiva med cirros n=219	-SOF/VEL/VOX: 96,4% (106/110) -SOF/VEL: 96,3% (105/109)

POLARIS-1 [12]: DAA-erfarna som fått NS5A-hämmare

POLARIS-1 var en dubbelblindad, placebokontrollerad studie där patienter med kronisk hepatit C av genotyp 1, 2, 3, 4, 5 och 6 och som tidigare behandlats med DAA-läkemedel som inkluderade en NS5A-hämmare randomiserades till behandling med SOF/VEL/VOX i tolv veckor (263 patienter) eller placebo i tolv veckor (152 patienter).

Majoriteten av patienterna var infekterade med HCV genotyp 1 och randomiseringen stratifierades efter HCV genotyp 1 och förekomst av cirros. Patienter infekterade med HCV genotyp 2, 3, 4, 5 och 6 oavsett cirrosstatus behandlades med SOF/VEL/VOX i tolv veckor.

De vanligaste NS5A-hämmarna som DAA-erfarna patienter tidigare behandlats med inkluderade ledipasvir (51%), daklatasvir (27%) och ombitasvir (11%).

Tolv veckor efter avslutad behandling hade 96,2 procent av patienterna behandlade med SOF/VEL/VOX uppnått SVR (SVR12), se Tabell 8. Totalt hade 99 procent av alla patienter utan cirros uppnått SVR12, medan 93 procent av patienterna med cirros uppnådde SVR12.

För patienter som inte uppnådde SVR12 sågs virologisk svikt/relaps hos sju (2,7%) patienter behandlade med SOF/VEL/VOX. Man kunde inte hitta något samband mellan resistenta virusvarianter vid behandlingsstart och lägre SVR12 i studien.

Tabell 8 SVR12 i DAA-erfarna patienter tidigare behandlade med NS5A-hämmare (POLARIS-1)

	Totalt	GT1			GT2	GT3	GT4	GT5	GT6
		Totalt	1a	1b					
SOF/VEL/VOX	96,2% (253/263)	97% (146/150)	96% (97/101)	100% (45/45)	100% (5/5)	94,9% (74/78)	90,9% (20/22)	100% (1/1)	100% (6/6)

POLARIS-4 [12]: DAA-erfarna som inte fått NS5A-hämmare

POLARIS-4 var en öppen fas III-studie där patienter med kronisk HCV av genotyp 1, 2, 3 och 4 och som tidigare behandlats med DAA-läkemedel som inte inkluderade en NS5A-hämmare randomiserades till behandling med SOF/VEL/VOX (182 patienter) eller SOF/VEL (151 patienter) i tolv veckor.

Randomiseringen stratifierades efter HCV genotyp 1, 2, 3 och förekomst av cirros. Patienter infekterade med HCV genotyp 4 oavsett cirrosstatus behandlades med SOF/VEL/VOX i tolv veckor. Studien inkluderade en stor andel patienter med cirros (46%) och höga virusnivåer (75%).

SVR12 var statistiskt signifikant för patienter behandlade med SOF/VEL/VOX (97,8%) men inte för SOF/VEL (90%) i jämförelse med det föruppsatta målet med SVR12 på 85 procent. En skillnad i SVR12 mellan de två behandlingsgrupperna kunde urskiljas hos patienter infekterade med genotyp 1a och 3 (Tabell 9).

Tabell 9 SVR12 i DAA-erfarna patienter ej tidigare behandlade med NS5A-hämmare (POLARIS-4)

	Totalt	GT1			GT2	GT3	GT4
		Totalt	1a	1b			
SOF/VEL/VOX	97,8% (178/182)	97,4% (76/78)	98,1% (53/54)	95,8% (23/24)	100% (31/31)	96,3% (52/54)	100% (19/19)

	Totalt	GT1			GT2	GT3	GT4
		Totalt	1a	1b			
SOF/VEL	90% (136/151)	90,9% (60/66)	88,6% (39/44)	95,4% (21/22)	96,9% (32/33)	84,6% (44/52)	- (0/0)

För patienter som inte uppnådde SVR12 sågs virologisk svikt hos en (0,5%) patient som behandlades med SOF/VEL/VOX i jämförelse med 15 (9,9%) patienter i gruppen som behandlades med SOF/VEL. Det låga antalet patienter med virologisk svikt i SOF/VEL/VOX-gruppen indikerar att resistenta virusvarianter som upptäcktes hos patienter vid behandlingsstart inte påverkade det kliniska utfallet.

POLARIS-2 [13]: DAA-naiva patienter

POLARIS-2 var en öppen fas-III studie där DAA-naiva patienter med kronisk hepatit C av genotyp 1, 2, 3, 4, 5 och 6 randomiserades till behandling med SOF/VEL/VOX (501 patienter) i åtta veckor eller SOF/VEL (440 patienter) i tolv veckor.

Randomiseringen stratifierades efter HCV genotyp (1, 2, 3, 4), cirrosstatus och tidigare behandlingserfarenhet med interferon. Patienter med cirros behandlades tolv veckor med SOF/VEL/VOX. Patienter med cirros infekterade med HCV genotyp 3 exkluderades från studien. Patienter infekterade med HCV genotyp 5 oavsett cirrosstatus behandlades med SOF/VEL/VOX i åtta veckor.

Andelen patienter som tidigare behandlats med en interferonbaserad regim var 23 procent medan andelen patienter med cirros var 18,5 procent.

Åtta veckors behandling med SOF/VEL/VOX uppnådde inte non-inferiority jämfört med tolv veckors behandling med SOF/VEL enligt den förbestämda non-inferior gränsen på minus 5 procent (Tabell 10).

Tabell 10 SVR12 i DAA-naiva patienter (POLARIS-2)

	Totalt	GT1			GT2	GT3	GT4	GT5	GT6
		Totalt	1a	1b					
SOF/VEL/VOX	95,2% (477/501)	93,1% (217/233)	91,7% ³ (155/169)	96,8% (61/63)	96,8% (61/63)	98,9% (91/92)	93,7% (59/63)	94,4% (17/18)	100% (30/30)
SOF/VEL	98,2% (432/440)	98,3% (228/232)	98,8% (170/172)	96,6% (57/59)	100% (53/53)	96,6% (86/89)	98,2% (56/57)	- (0/0)	100% (9/9)

För patienter som inte uppnådde SVR12 sågs virologisk svikt hos 21 patienter (4,2%) behandlade med SOF/VEL/VOX jämfört med tre patienter (0,7%) behandlade med SOF/VEL.

Skillnaden i SVR12 orsakades av en lägre svarsfrekvens hos patienter med genotyp 1a-infektion och/eller cirros (Tabell 11). En hög andel av genotyp 1a-patienter associerades med NS3-proteasmutationen Q80K vid behandlingsstart. Förekomst av Q80K hos genotyp 1a patienter är högre hos patienter i USA än i Europa. Mutationens påverkan på SVR12 är större för patienter behandlade med åtta veckor jämfört med tolv veckor med DAA-regim innehållande en NS3-proteashämmare.

Tabell 11 SVR12 i DAA-naiva patienter behandlade med SOF/VEL/VOX utan eller med cirros (POLARIS-2)

	Totalt	GT1			GT2	GT3	GT4	GT5	GT6
		Totalt	1a	1b					
SVR12 utan cirros	96,1% (395/411)	94,2% (162/172)	92,4% (109/118)	98,1% (52/53)	95,9% (47/49)	98,9% (90/91)	96,2% (51/53)	94,1% (16/17)	100% (27/27)
SVR12 med cirros	91,1% (82/90)	90,2% (55/61)	90,2% (46/51)	90% (9/10)	100% (14/14)	100% (1/1)	80% (8/10)	100% (1/1)	100% (3/3)

³ SVR12 hos patienter med genotyp 1a är 89 % hos patienter som rekryterats på kliniker i USA och 97 % hos patienter som rekryterats utanför USA.

POLARIS-3 [13]:DAA-naiva patienter med genotyp 3 och cirros

POLARIS-3 var en öppen fas III-studie där DAA-naiva patienter med kronisk hepatit C av genotyp 3 och kompenserad cirros randomiserades till behandling med SOF/VEL/VOX (110 patienter) i åtta veckor eller SOF/VEL (109 patienter) i tolv veckor. Randomiseringen stratifierades efter tidigare behandlingserfarenhet med interferon (29%).

Åtta veckors behandling med SOF/VEL/VOX var i likhet med tolv veckors behandling med SOF/VEL överlägsen det föruppsatta målet att uppnå SVR12 i över 83 procent av antal patienter inkluderade i studien (Tabell 12).

Tabell 12 SVR12 i cirrotiska DAA-naiva patienter (POLARIS-3)

	SOF/VEL/VOX	SOF/VEL
Totalt	96,4% (106/110)	96,3% (105/109)

För patienter som inte uppnådde SVR12 sågs virologisk svikt hos två patienter (1,8%) behandlade med SOF/VEL/VOX och två patienter (1,8%) behandlade med SOF/VEL. Dessa patienter inkluderade både behandlingsnaiva och patienter tidigare behandlade med interferon.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Biverkningsprofilen för SOF/VEL/VOX var gynnsam. Främst huvudvärk, trötthet och milda fall av gastrointestinala problem rapporterades. I den placebokontrollerade studien POLARIS-1 var frekvensen och typen av biverkningar liknande vid behandling jämfört med placebo. Endast en patient (0,1%) avbröt behandlingen i registreringsstudierna. Denna patient utvecklade angioödem som fastställdes vara orelaterad till SOF/VEL/VOX.

Hos patienter med nedsatt leverfunktion ökar exponeringen för voxilaprevir kraftigt och därför rekommenderas inte läkemedlet till patienter med måttlig (Child-Pugh B) och gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C).

Läkemedlet interagerar med ett flertal läkemedel, bland annat läkemedel mot HIV.

TLV:s bedömning: SOF/VEL/VOX har en bra effekt vid behandling av samtliga hepatit C-genotyper för både DAA-naiva och DAA-erfarna patienter. Behandlingslängden för DAA-naiva patienter är åtta veckor för FO-F3 medan patienter med cirros uppnår goda resultat vid tolv veckors behandling. Patienter med cirros i genotyp 3 uppnådde också bra resultat vid behandling i åtta veckor. Behandlingsnaiva och patienter som tidigare behandlats med interferon uppnådde likvärdiga resultat i de kliniska studierna. För DAA-behandlingserfarna patienter är behandlingslängden tolv veckor, oavsett genotyp och fibrosgrad.

TLV bedömer att SOF/VEL/VOX är ett bra tillskott till behandlingsarsenalen för hepatit C. Läkemedlets fördelar är att det är pangenotypiskt och att det utan tillägg av ribavirin kan användas till patienter som tidigare misslyckats med behandling med NS5A och/eller proteas-hämmare. De kliniska studierna indikerar att tillägget av VOX till SOF/VEL ökar resistensbarriären och minskar risken för att utveckla NS5A-hämmarresistens vid virologisk svikt.

Utläkningsgraden hos DAA-naiva patienter med åtta veckors behandling var inte non-inferior jämfört med tolv veckors behandling med sofosbuvir och velpatasvir. EMA gör bedömningen att genotyp 1a-patienter med Q80K mutation kan utgöra en grupp som är svårare att behandla och där således tillägg av ett till läkemedel och/eller utökad behandlingslängd på tolv veckor är nödvändig för att uppnå SVR12.

EMA rekommenderar tolv veckors behandling för DAA-naiva patienter med cirros eftersom fördelarna med en månads kortare behandlingstid inte väger upp den ökade risken för behandlingssvikt vid kortare behandlingstid.

TLV:s bedömning är att alla dagens DAA-läkemedel har jämförbar effekt per genotyp om inte något annat visats i direkt jämförande studier. Vår bedömning för behandling av DAA-naiva patienter är således att SOF/VEL/VOX har jämförbar effekt med övriga DAA-läkemedel. Vosevi har även i kliniska studier visats ha god effekt vid behandling av patienter som tidigare har behandlats med NS5A-hämmare och/eller proteashämmare.

2 Trepartsöverläggningar

Landstingen och de företag som tillhandahåller läkemedel mot hepatit C har under hösten 2017 erbjudits möjlighet till trepartsöverläggningar med TLV.

Inom ramen för trepartsöverläggningarna har företaget och landstingen diskuterat att ingå sidoöverenskommelser som tillförs som underlag i ärendet hos TLV. Företaget har inom trepartsöverläggningarna fått inkomma med anbud till landstingen på en *maximal läkemedelskostnad per patient* oavsett behandlingens längd. För läkemedelskostnaden utöver den maximala läkemedelskostnaden ersätter företagen landstingen i form av en återbäring.

Trepartsöverläggningarna har resulterat i en avsiktsförklaring mellan landsting och företaget att teckna en sidoöverenskommelse avseende Vosevi.

En sidoöverenskommelse kan på olika sätt få betydelse för TLV:s subventionsbeslut. Sidoöverenskommelsen kan utgöra en viktig och avgörande del för TLV:s bedömning då osäkerheter kring kostnader för användning av läkemedlet kan minskas utifrån vad som överenskommit. En sidoöverenskommelse kan också bidra till att TLV, utifrån kriterierna i 15 § förmånslagen, bedömer att den faktiska användningen av ett läkemedel är mer kostnadseffektiv än användningen av ett annat läkemedel. En sidoöverenskommelse kan också medföra att beslutet inte behöver kombineras med begränsning, eller kan ges en annan begränsning, t.ex. avseende patientgrupp eller svårighetsgrad.

3 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en kostnadseffektivitetsanalys av Vosevi jämfört med andra DAA-läkemedel inom hepatit C. Företaget använder sig av en modell med markovstruktur och antar i sin analys ett livstidsperspektiv.

Modellen består av 16 stadier att förflytta sig emellan, där varje stadie är associerat med specifika kostnader, nyttovikter och sannolikhet för död. Patienterna går in i modellen i fibrosstadier F0, F1, F2, F3 eller F4 och kan antingen vara DAA-behandlingsnaiva eller DAA-behandlingserfarna. Efter behandling kan patienten antingen uppnå virusfrihet (SVR), eller inte svara på behandling. Om patienten inte svarar på behandling fortsätter patientens sjukdomsförlopp att progrediera. Patienterna i fibrosstadier F0-F3 antas vara 45 år gamla när de går in i modellen medan patienter i F4 antas vara 50 år vid modellens start.

Företaget antar i sin analys ett hälso- och sjukvårdsperspektiv men redovisar även resultaten ur ett samhällsperspektiv där indirekta kostnader till följs av produktionsbortfall räknas med. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med tre procent.

Företaget jämför behandling med Vosevi mot behandling med flera jämförelsealternativ som varierar beroende på genotyp, fibrosstadium, och om patienten tidigare har genomgått behandling eller ej. Företaget presenterar resultaten på genotypnivå och uppdelat på fibrosstadierna F0-F1, F2-F3 och F4 samt för både DAA-naiva patienter och de som har fått behandling med DAA-läkemedel tidigare.

Kliniskt effektmått, SVR12, som används i modellen hämtas från POLARIS-studierna för Vosevi och från olika studier för jämförelsealternativen. Övergångssannolikheter mellan de olika hälsostadierna och nyttovikter hämtas också från olika studier.

TLV:s bedömning:

I enlighet med avsnittet jämförelsealternativ (1.3.5) bedömer TLV att det finns flera relevanta jämförelsealternativ till behandling med Vosevi, beroende på genotyp, fibrosstadium och behandlingserfarenhet. TLV bedömer att för patienter i fibrosstadier F2-F4 (både DAA-naiva och DAA-erfarna) är det mest relevanta jämförelsealternativen de läkemedel med den lägsta kostnaden till AUP i respektive genotyp.

För patienter i fibrosstadier F0-F1 har företaget valt att jämföra behandling med Vosevi mot ingen behandling alls. TLV har tidigare bedömt att det relevanta jämförelsealternativet för behandling i F0-F1 är att vänta med behandling tills patienterna når F2 och behandla då.

Den modell som företaget bygger sina analyser på har använts i tidigare ansökningar för företagets produkter. Eftersom TLV utgår från att effekten för samtliga produkter kan anses vara jämförbara i effekt, och därför gör en kostnadsjämförelse, har den hälsoekonomiska modellen som företaget använder sig av inte granskats i detalj.

TLV har i denna ansökan, genom en enkel modell, utrett kostnadseffektiviteten vid behandling i fibrosstadier F0-F1 jämfört med att vänta med behandling till patienter når fibrosstadium F2.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

Data för sannolikhet att nå SVR vid behandling med Vosevi kommer från de kliniska studier som beskrivs i avsnitt 1.4. För övriga behandlingsalternativ hämtas data på SVR från olika studier på respektive behandling.

Övergångssannolikheter mellan olika fibrosstadier är framförallt hämtade från Thein et al. 2008 [4] men delvis även från Probst et al. 2011 [14] för genotyp 3.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att Vosevi har jämförbar effekt med övriga behandlingsalternativ för DAA-naiva patienter. Vosevi har även i kliniska studier visats ha god effekt vid behandling av patienter som tidigare har behandlats med NS5A-hämmare och/eller proteashämmare.

TLV utgår i sina analyser också ifrån att effekten och progressionstakten är lika i alla genotyper.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget har använt nyttovikter från studien Wright et al. 2006 [15] (Tabell 13). Livskvalitetsvinsten av att uppnå virusfrihet kommer från samma studie och är 0,05 oavsett fibrosstadium. Detta innebär att patienter som behandlas i F3-F4 eller har andra leverskador har en kvarstående livskvalitetsminskning även efter behandling.

Tabell 13 Nyttovikter

Hälsostadium	Nyttovikt (livskvalitet)	Källa
F0 - F2	0,77	Wright et al. 2006 [15]
F3	0,66	
F4	0,55	
Dekompenserad cirros	0,45	
Levercancer	0,45	
Levertransplantation	0,45	
Efter levertransplantation	0,67	

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att det är rimligt att anta att patienter med kronisk hepatit C har en lägre livskvalitet än den generella befolkningen och att livskvaliteten minskar i och med att sjukdomen progredierar i de fall symtomen blir värre. TLV bedömer även att det är rimligt att anta att patienterna får en högre livskvalitet när de uppnår virusfrihet, men att det råder osäkerhet kring hur stor denna nyttovinst är och om den är lika stor för patienter i alla fibrosgrader. Patienter som har symptom eller upplever stigma av sjukdomen kan eventuellt skatta livskvalitetsvinsten av virusfrihet högre än asymtomatiska patienter.

I TLV:s grundscenario innebär att befinna sig i fibrosstadier F0-F1 en nyttoförlust på 0,05. Patienterna antas också ha samma hälsorelaterade livskvalitet som normalpopulationen när de har uppnått virusfrihet, det vill säga 0,86 [16]. Patienter som befinner sig i fibrosstadier F0-F1 har således en livskvalitetsvikt på 0,81. Eftersom patienter antas få behandling direkt när de övergår från att vara i F1 till F2 kommer ingen att befinna sig i fibrosstadium F2 eller högre.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Behandling med Vosevi pågår i åtta eller tolv veckor beroende på fibrosstadium och behandlingserfarenhet. Tabell 14 och Tabell 15 visar kostnaden till AUP för Vosevi och de, av TLV bedömt, relevanta jämförelsealternativen, uppdelat på genotyp.

Tabell 14 Kostnader för läkemedel (DAA-naiva)*

Läkemedel	8 veckors behandling	12 veckors behandling	16 veckors behandling	Genotyp
Zepatier		274 920,75 kr		1 och 4
Maviret	261 800 kr (F0-F3)	392 700 kr (F4)	523 600 kr (F0-F4, GT 3)	1-6
Epclusa		431 001 kr		1-6
Vosevi	330 120 kr (F0-F3)	495 191 kr (F4 i övriga genotyper)		1-6

*Maviret är det jämförelsealternativ i genotyp 1-6 med lägst AUP, förutom i fibrosstadium F4 genotyp 1 och 4 då Zepatier har lägst AUP. För patienter i genotyp 3 som tidigare har behandlats med interferon krävs 16 veckors behandling med Maviret vilket resulterar i att Epclusa är det jämförelsealternativ med lägst AUP för den specifika patientgruppen. Läkemedelskostnaderna i tabellen tar inte hänsyn till eventuella sidoöverenskommelser mellan företag och landsting.

Tabell 15 Kostnader för läkemedel (DAA-erfarna av NS5A-hämmare)*

Läkemedel	12 veckors behandling	24 veckors behandling	Genotyp	Referens
Sovaldi + Zepatier	640 822 kr		1b och 4	EASL [11]
Epclusa + RBV		869 002 kr	1a, 2, 3, 5 och 6	
Sovaldi + Maviret	758 601 kr	1 517 202 kr	1-6	RAV [8]
Vosevi	495 191 kr		1-6	

*Sovaldi + Zepatier är det jämförelsealternativ i genotyp 1b och 4 fibrosstadier Fo-F2 med lägst AUP. Epclusa + RBV är det jämförelsealternativ i övriga genotyper samt i genotyp 1b och 4 för F3-F4 med lägst AUP. Sovaldi + Maviret rekommenderas i RAV:s senaste behandlingsrekommendationer som ett alternativ till trippbehandling, om tolv veckor används blir Sovaldi + Maviret det jämförelsealternativ med lägst AUP i genotyp 2, 3, 5 och 6. Läkemedelskostnaderna i tabellen tar inte hänsyn till eventuella sidoöverenskommelser mellan företag och landsting.

Inom ramen för trepartsöverläggningarna avser landstingen att teckna en sidoöverenskommelse med företaget avseende Vosevi som tillförs detta ärende. Sidoöverenskommelsen innebär en maximal läkemedelskostnad per patient. Den maximala läkemedelskostnaden per patient som företaget och landstingen har kommit överens om för Vosevi är [-----] kronor.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att det, enligt avsnitt *behandlingsrekommendationer DAA-erfarna patienter* (1.3.2), finns flera förslag på läkemedelskombinationer som kan användas för behandling av DAA-erfarna. Relevant läkemedelskombination för specifika patienter är beroende av vilken aktiv substans patienten tidigare har fått och inte uppnått SVR av. TLV bedömer att de flesta DAA-erfarna patienterna kommer att ha behandlats med kombination innehållande NS5A-hämmare. Mot bakgrund av detta redovisas enbart lägsta kostnader till AUP av läkemedelskombinationer relevanta för patienter med DAA-erfarenhet av NS5A-hämmare i tabell 15.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget inkluderar monitoreringskostnader i samband med behandling. Kostnaderna inkluderar initial utvärdering av patienter, samt ett antal läkar- och sjuksköterskebesök för uppföljning och labbtester under behandling. För patienter med cirros (fibrosstadium F4) antas kostnaderna för utvärdering vara högre.

Företaget inkluderar kostnader för läkemedelsbehandling vid biverkningar, men har inte skattat kostnader för sjukvårdskontakter i samband med biverkningar. Kostnaderna för biverkningar är låga för samtliga behandlingsalternativ och påverkar inte resultatet i någon nämnvärd utsträckning.

3.2.3 Övriga direkta kostnader

Utöver behandlingskostnader, kostnader för monitorering och kostnader för biverkningar tillkommer ytterligare kostnader kopplade till respektive hälsostadium, i företagens analys. Företaget har hämtat kostnadsdata för olika hälsostadier från litteraturen. I Tabell 16 visas kostnader vid olika hälsostadier för patienter som inte har behandlats. Tabell 17 visas kostnaden i varje hälsostadie efter att patienter har behandlats och uppnått SVR. TLV har inte gjort någon närmare granskning av huruvida dessa är rimliga.

Tabell 16 Övriga kostnader kopplade till respektive hälsostadium

Hälsostadium	Kostnader	Källa
F0-F3	1 812 kr	Lidgren et al. 2007 [17] och Bernfort et al. 2006 [18]
F4	10 026 kr	
Dekompenserad cirros	119 308 kr	Lidgren et al. 2007 [17]
Levercancer	186 856 kr	Lidgren et al. 2007 [17] och Bernfort et al. 2006 [18]
Levertransplantation	1 105 341 kr	Västra Sjukvårdsregionen, Utomlanspriser 2014 [19]
Uppföljningskostnader av levertransplantation 0–12 mån	230 167 kr	Lidgren et al. 2007 [17] och Bernfort et al. 2006 [18]
Uppföljningskostnader av levertransplantation 12–24 mån	200 837 kr	

Tabell 17 Övriga kostnader kopplade till respektive hälsostadium vid SVR

Hälsostadium	Kostnader	Källa
F0-F3	3 173 kr	Grishchenko et al. 2009 [20]
F4	6 864 kr	
Dekompenserad cirros	119 308 kr	Antagande

3.2.4 Indirekta kostnader

Varken i företagens eller TLV:s grundscenario inkluderas indirekta kostnader. Företaget har dock även presenterat en analys där indirekta kostnader i form av produktionsbortfall har räknats med.

4 Resultat

Effekten av Vosevi bedöms vara jämförbar med övriga produkter som rekommenderas i respektive genotyp. Därför gör TLV en kostnadsjämförelse för patienter i F2-F4 mot relevant jämförelsealternativ, det vill säga den produkt med lägst kostnad (AUP) i respektive genotyp.

Företaget och landstingen avser att teckna en sidoöverenskommelse för Vosevi som ger en maximal läkemedelskostnad per patient. Därmed bedömer TLV att risker avseende höga kostnader vid lång behandlingstid samt återinsjuknande har omhändertagits. Sidoöverenskommelsen resulterar i att den maximala läkemedelskostnaden för Vosevi är lägre än lägsta nuvarande pris sett till AUP, för DAA-naiva och DAA-erfarna patienter i fibrosstadier F2-F4 i alla genotyper.

För behandling av patienter i FO-F1 jämförs behandling direkt vid diagnos med att vänta med behandling tills patienter uppnår fibrosstadium F2. TLV bedömer att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för att behandla i FO-F1 uppgår till [-----] kronor. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY upp till ca [-----] kronor. TLV har i sin analys inte gjort någon åtskillnad mellan olika genotyper.

4.1 Företagets grundscenarion

Företaget presenterar flera olika analyser där resultatet varierar beroende på jämförelsealternativ, genotyp, fibrosstadium och tidigare behandling. För patienter i fibrosstadier FO-F1 jämför företaget Vosevi med ingen behandling. Alla patienter i FO-F1 antas vara DAA-naiva.

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenarion

I sina analyser av behandling av patienter (oavsett fibrosstadium eller behandlingserfarenhet) har företaget gjort följande antaganden:

- Livstids tidshorisont.
- Diskontering tre procent
- Mortalitetsrisken för patienter i fibrosstadier FO-F4 är samma som för normalpopulationen. Mortalitetsrisken är förhöjd vid stadierna dekompenenserad cirros, SVR efter dekompenenserad levercirros, levercancer, levertransplantation samt efter levertransplantation.
- Patienter i FO-F3 är vid start 45 års ålder, patienter i F4 är vid start 50 års ålder.
- Patienter antas inte progrediera under behandling
- Ingen risk för spontan reaktivering efter SVR eller risk för återinfektering antas i företagets grundscenarion.

4.1.2 Företagets resultat fibrosstadier F2-F4 DAA-naiva

I Tabell 18 presenteras alla kostnadseffektivitetsanalyser företaget gör för DAA-naiva patienter i fibrosstadier F2-F4. Analyserna baseras på det av företaget ansökta AUP.

Tabell 18 Företagets resultat för DAA-naiva patienter i F2-F4

Genotyp	Fibrosstadium	Jämförelsealternativ	Kostnad per vunnet QALY
1a	F2-F3	Zepatier (12 veckor)	Dominerad*
		Zepatier + RBV (16 veckor)	Sämre effekt till en lägre kostnad
1b	F2-F3	Viekirax + Exviera (8 veckor, enbart F2)	Dominerad*
		Zepatier (12 veckor)	206 285 kr
		Zepatier (12 veckor)	Dominerad*

1a	F4	Zepatier + RBV (16 veckor)	Dominerad*
1b	F4	Zepatier (12 veckor)	1 881 297 kr
2	F2-F3	Epclusa (12 veckor)	Sämre effekt till en lägre kostnad
	F4	Epclusa (12 veckor)	Samma effekt till en högre kostnad
3	F2-F3	Epclusa (12 veckor)	Dominant**
	F4	Epclusa	Dominant**

*Högre kostnad och sämre effekt

**Lägre kostnad och bättre effekt

4.1.3 Företagets resultat fibrosstadier F2-F4 DAA-erfarna

I Tabell 19 presenteras alla kostnadseffektivitetsanalyser företaget gör för DAA-erfarna patienter i fibrosstadier F2-F4. Analyserna baseras på det av företaget ansökta AUP.

Tabell 19 Företagets resultat för DAA-erfarna patienter i F2-F4

Genotyp	Fibrosstadium	Jämförelsealternativ	Kostnad per vunnet QALY
1	F2-F3	Ingen behandling	25 830 kr
		Epclusa + RBV (24 veckor)	Dominant
	F4	Ingen behandling	52 819 kr
		Epclusa + RBV (24 veckor)	Sämre effekt till en lägre kostnad
2	F2-F3	Ingen behandling	24 524 kr
		Epclusa + RBV (24 veckor)	Dominant
	F4	Ingen behandling	47 271 kr
		Epclusa + RBV (24 veckor)	Dominant
3	F2-F3	Ingen behandling	17 471 kr
		Epclusa + RBV (24 veckor)	Sämre effekt till en lägre kostnad
	F4	Ingen behandling	51 016 kr
		Epclusa + RBV (24 veckor)	Sämre effekt till en lägre kostnad

4.1.4 Företagets resultat fibrosstadier F0-F1

I Tabell 20 presenteras resultaten av de tre kostnadseffektivitetsanalyserna för behandling med Vosevi i åtta veckor jämfört med ingen behandling av patienter i fibrosstadier F0-F1.

Tabell 20 Företagets resultat F0-F1, genotyp 1-3

Genotyp		Vosevi	Ingen behandling	Skillnad	
1	Läkemedelskostnad	330 120 kr	- kr	330 120 kr	
	Övriga direkta kostnader	48 953 kr	160 221 kr	- 111 268 kr	
	Kostnader, totalt	379 073 kr	160 221 kr	218 852 kr	
	QALYs	18,29	15,38	2,91	
	Kostnad per vunnet QALY				75 207 kr
	Läkemedelskostnad	330 120 kr	- kr	330 120 kr	
	Övriga direkta kostnader	41 516 kr	160 221 kr	- 118 705 kr	

2	Kostnader, totalt	371 636 kr	160 221 kr	211 415 kr
	QALYs	18,44	15,38	3,06
	Kostnad per vunnet QALY			69 090 kr
3	<i>Läkemedelskostnad</i>	<i>330 120 kr</i>	<i>- kr</i>	<i>330 120 kr</i>
	<i>Övriga direkta kostnader</i>	<i>38 578 kr</i>	<i>234 902 kr</i>	<i>- 196 324 kr</i>
	Kostnader, totalt	368 699 kr	234 902 kr	133 797 kr
	QALYs	18,46	14,19	4,27
	Kostnad per vunnet QALY			31 334 kr

4.2 TLV:s grundscenario

4.2.1 Fibrosstadier F2-F4 DAA-naiva

Kostnadsjämförelser för behandling av DAA-naiva patienter i fibrosstadier F2-F4 i respektive genotyp utgår från de läkemedelskostnader som presenteras i Tabell 14.

Läkemedelskostnaden för Vosevi för DAA-naiva patienter i fibrosstadier F2-F3 (åtta veckors behandling) är högre i alla genotyper än för Maviret i åtta veckor. För patienter i genotyp 3 som tidigare har behandlats med interferon är kostnaden för Vosevi lägre än för Epclusa (12 veckors behandling). För patienter i fibrosstadium F4 krävs tolv veckors behandling med Vosevi vilket innebär att Vosevi har en högre kostnad än tolv veckors behandling med Maviret, Epclusa och Zepatier.

Den sidoöverenskommelse som företaget och landstingen avser att teckna ger en maximal läkemedelskostnad för Vosevi som är lägre än nuvarande lägsta pris till AUP för samtliga jämförelsealternativ för DAA-naiva patienter i fibrosstadier F2-F4 i alla genotyper.

4.2.2 Fibrosstadier F2-F4 DAA-erfarna

Prisjämförelser för behandling av DAA-erfarna patienter i fibrosstadier F2-F4 i respektive genotyp utgår från de läkemedelskostnader som presenteras i Tabell 15.

Läkemedelskostnaden för Vosevi till tolv veckors behandling är lägre än samtliga läkemedelskombinationer för behandling av patienter som tidigare behandlats med NS5A- och/eller proteashämmare.

Den sidoöverenskommelse som företaget och landstingen avser att teckna ger en maximal läkemedelskostnad för Vosevi som är lägre än nuvarande lägsta pris till AUP för samtliga jämförelsealternativ för DAA-erfarna patienter i fibrosstadier F2-F4 i alla genotyper.

4.2.1 Fibrosstadier F0-F1

För att bedöma kostnadseffektiviteten av att behandla patienter i fibrosstadier F0-F1 har TLV utvecklat en modell som jämför att behandla patienter i F0-F1 med att vänta med behandling tills patienten uppnår fibrosstadium F2. Modellen bygger vidare på den tidigare modell TLV har utvecklat för att utreda kostnadseffektiviteten av att behandla patienter i F2 med att vänta till F3 år 2015 (dnr 1223/2015, 1224/2014, 1228/2015, 1229/2015, 1231/2015, 1232/2015) och av att behandla i F1 jämfört med att vänta till patienterna når F2 år 2016 (dnr 1493/2016).

4.2.1.1 Behandlingsvinst

Den potentiella vinsten av att behandla i ett tidigt stadium består i att patienter undviker att progrediera i sin sjukdom och undviker därför en ökad risk för leverrelaterade komplikationer. I fibrosstadier F0 och F1 har patienter inte hunnit utveckla, eller har obetydlig fibros. Vinsten

av att behandla i dessa tidigare fibrosstadier är därför, ur medicinsk synpunkt, mindre än vid behandling i senare stadier där risken för leverrelaterade komplikationer är högre. RAV rekommenderar behandling av alla patienter med kronisk hepatit C, detta med tanke på risken för allvarliga komplikationer samt för att minska smittspridningen. Om prioritering måste göras görs bedömningen att man utifrån levermedicinska grunder kan avvakta med behandling i fibrosstadier F0 och F1. Behandling tidigt i förloppet är dock mer framgångsrik än då allvarlig leverskada redan utvecklats [8]. Det kan också finnas ett värde för patienter att behandlas så tidigt som möjligt efter diagnos då vetskapen om att bära på en progredierande och smittsam sjukdom kan påverka en persons livskvalitet negativt. Att bära på smitta i fibrosstadium F0 och F1 antas innebära en livskvalitetsförlust på 0,05 QALYs per år baserat på Wright et al. 2006 [15].

I TLV:s modell antas patienter antingen behandlas direkt vid diagnos eller så snart de uppnår F2. Efter behandling (och vid virusfrihet) antas patienter uppnå samma hälsorelaterade livskvalitet oavsett vilket fibrosstadium (F0-F2) de befinner sig i när de behandlas.

4.2.1.2 Progression och mortalitet

Vilka antaganden som görs om sjukdomsprogression spelar stor roll i denna analys eftersom nyttan av att behandla i ett tidigt stadium består i att man undviker att progrediera i sin sjukdom. I den hälsoekonomiska analysen påverkas även kostnaderna av att dessa skjuts på framtiden då patienter inte behandlas förrän i F2. I en systematisk översikt har progressionstakten mellan fibrosgrader sammanställts baserat på publicerade studier (Thein 2008 [4]). TLV:s analys av kostnadseffektiviteten för att behandla patienter i F0 och F1 baseras på dessa beräkningar. I grundscenariot används en beräknad genomsnittlig progressionstakt från F0 till F2 på 17 år.

I analysen antas ingen ytterligare hepatit C-relaterad mortalitet utöver normalmortalitet i befolkningen.

4.2.1.3 Kostnader i den hälsoekonomiska analysen

Utöver läkemedelskostnader i samband med behandling monitoreras även patienter. Monitoreringen består av läkarbesök, fibroscan och labbtester (RAV 2016 [8]). Dessa kostnader beräknas i modellen till 15 200 kr, utifrån södra sjukvårdsregionens prislista [21].

Patienter som har diagnosticerats med hepatit C men som i dagsläget väntar på behandling innebär kostnader för hälso- och sjukvården i form av läkarbesök och monitorering av sjukdomsutveckling⁴. Dessa kostnader uppgår till cirka 4 000 kronor varje till vartannat år. I modellen är därför dessa kostnader satta till 3 000 kronor som ett genomsnitt mellan att kostnaderna uppstår varje och vartannat år [21].

4.2.1.4 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

- Genomsnittlig progressionstid från F0 till F2 är 17 år.
- Startålder 37 år.
- 98 % uppnår SVR. Att inte uppnå SVR beror på resistensutveckling och/eller brist på följsamhet. De som inte uppnår SVR behandlas med Eplusa och ribavirin i 24 veckor.
- Ingen återinfektering.
- Ingen effekt på smittspridning.
- Livskvalitetsvinsten av att bli virusfri uppgår till 0,05 oavsett fibrosstadium.
- Monitoreringskostnader vid behandling uppgår till 15 200 kronor.
- Kostnader för patienter som väntar på behandling uppgår till ca 3000 kronor per år.

⁴ Enligt uppskattning från kliniska experter

4.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

Den sidoöverenskommelse som företaget och landstingen avser att teckna ger en maximal läkemedelskostnad för Vosevi på [-----] kronor per patient. I TLV:s analyser för patienter i fibrosstadier FO-F1 presenteras därför resultatet enbart för den avtalade maximala läkemedelskostnaden som trepartsöverläggningarna har resulterat i. I Tabell 21 presenteras resultatet i TLV:s grundscenario.

Tabell 21 Resultat i TLV:s grundscenario

	Behandla i F0-F1	Vänta till F2	Skillnad
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	15,622	14,948	0,674
Kostnad per vunnet QALY			[-----]

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s hälsoekonomiska analys för behandling av patienter i FO-F1 jämfört med att vänta till patienter när F2 är förknippad med vissa osäkerheter. TLV har därför utfört ett antal känslighetsanalyser (Tabell 22). I känslighetsanalyserna varieras antaganden om andel av patienter som uppnår SVR, andel patienter som går på sina kontroller i väntan på behandling, livskvalitetsvinst av att uppnå SVR, återinfektering på kort sikt, progressionstid, och diskontering. En av TLV:s känslighetsanalyser presenteras som ett alternativt scenario där flera osäkerheter analyseras ihop.

Andel patienter som går på sina kontroller modelleras utifrån att ändra parametern för kostnader av att vänta på behandling samt livskvalitetsvinst av SVR. Om hälften går på sina kontroller justeras parametrarna till 50 % av utgångsvärdet. Återinfektering modelleras enbart som en extra kostnad. Patienter som återinfekteras antas få motsvarande standardbehandling, det vill säga samma läkemedelskostnad som vid första behandlingen.

Tabell 22 Resultat TLV:s känslighetsanalyser*

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad per vunnet QALY
Progressionstid från F0 till F2	9 år		0,4	
	25 år		0,886	
Livskvalitetsvinst av SVR	0,04		0,539	
	0,06		0,809	
Återinfektering	5 %		0,674	
	10 %		0,674	
Diskontering	0 %		0,844	
Andel som uppnår SVR	95 %		0,674	
50 % av patienterna som väntar på behandling går på årliga kontroller	Livskvalitetsvinst av SVR 0,025		0,337	
	Kostnader för patienter som väntar på behandling: 1500 kr per år			
Alternativt scenario	Progressionstid från F0 till F2 25 år		0,443	
	Återinfektering 10 %			
	95 % uppnår SVR			
	50 % av patienterna som väntar på behandling får på årliga kontroller			

*I tomma tabellrutor har sekretessbelagda kostnader tagits bort.

4.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV anser att det finns osäkerheter i bedömningen av att behandla i Fo-F1 och har därför presenterat flera känslighetsanalyser. Dessa känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY skiftar beroende på vilka parametrar som ändras. TLV anser dock att resultaten för samtliga känslighetsanalyser visar på en rimlig relation mellan kostnaden och den nytta som den tidigarelagda behandlingen ger.

Det finns dock aspekter i valet av tidpunkt för behandling som inte fångas i den hälsoekonomiska analysen. Detta innebär att det finns kvarstående osäkerheter. Den hälsoekonomiska analysen utgår från de patienter som diagnosticeras utifrån de förutsättningar som råder idag. I framtiden kan förutsättningarna ändras exempelvis genom att man på ett mer strukturerat sätt strävar efter en eliminering av hepatit C. Det skulle innebära att fler patienter diagnosticeras och att behandlingen riktas mot patientgrupper som inte behandlas idag. Hur detta kommer att påverka nytta och kostnader för behandling är i dagsläget svårt att förutspå.

Den största osäkerheten rör risken för återinfektering och framtida behandlingsstrategiers påverkan på smittspridning. Risk för återinfektering inkluderas i analyserna endast på kort sikt, och då enbart som en extra kostnad. På längre sikt påverkas risken för återinfektering också av prevalensen av HCV, både generellt i samhället och inom begränsade kretsar där smittspridning sker. Om tillräckligt många patienter behandlas så kommer antalet infekterade individer att minska vilket minskar den långsiktiga risken för återinfektering. Smittspridning i sig är bland annat beroende av hur många individer som behandlas och andra åtgärder såsom sprututbyte och smitta från andra länder. Därför kräver långsiktig analys som till fullo tar hänsyn till risk för återinfektering en analys av hur behandlingsvolym och behandlingsstrategier påverkar smittspridning. Att göra en fullständig analys med dessa faktorer är mycket komplext och inte görbart inom ramen för detta ärende. Att inte räkna med sådana effekter på smittspridning innebär en mer konservativ analys där vinsten av att behandla fler patienter underskattas. Den långsiktiga risken för återinfektering kan dock antingen underskattas eller överskatta nyttan av en tidigarelagd behandling vilket innebär en betydande osäkerhet i resultatet.

4.3 Budgetpåverkan

Det finns idag mellan 35 000 och 45 000 individer som har hepatit C i Sverige och omkring 2000 nya fall av hepatit C rapporteras varje år [1]. Sedan de nya direktverkande antivirala hepatit C-läkemedlen introducerades i slutet av 2014 har i genomsnitt 2 200 patienter behandlats per år. Om ett antagande görs att antal behandlade tredubblas när patienter i Fo och F1 subventioneras skulle det innebära att 6 600 individer kommer att behandlas per år. Vosevi har indikation att användas för patienter i samtliga genotyper. Baserat på kostnaderna reglerade i sidoöverenskommelse för Vosevi beräknas budgetpåverkan bli cirka [-----] kronor för den del av patientpopulationen som kan behandlas med Vosevi, om enbart Vosevi används som behandlingsalternativ.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

Den sidoöverenskommelse som företaget och landstingen avser att teckna ger en maximal läkemedelskostnad för Vosevi som är lägre än nuvarande lägsta pris till AUP för samtliga jämförelsealternativ för både DAA-naiva och DAA-erfarna patienter i fibrosstadier F2-F4 i alla genotyper.

TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY för att behandla patienter i fibrosstadier Fo-F1 med Vosevi (till det mellan företag och landstingen överenskomna maximala läkemedelskostnaden) jämfört med att behandla i F2 uppgår till ca [-----] kronor. Det råder vissa osäkerheter i analysen av att behandla patienter i Fo-F1. I TLV:s känslighetsanalyser ändras flera parameter och kostnaden per vunnet QALY uppgår då till mellan ca [-----] kronor. Givet denna kostnad per vunnet QALY bedömer TLV att dessa osäkerheter är hanterbara.

TLV anser att detta ger en kostnad som är rimlig i förhållande till den nytta som den tidigare-lagda behandlingen ger.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Price comparison with relevant countries

As of November 2017, Vosevi had been launched in the following European countries: Austria, Denmark, Finland, Iceland, Luxembourg, Germany, Spain, Sweden, Norway and the United Kingdom. In other European countries price and reimbursement processes are either ongoing or are expected to start during 2018. For the countries where Vosevi is marketed, comparative prices, national reimbursement status and sales information is found in the table below.

Price, reimbursement status and sales for Vosevi in European countries

Tabellen sekretessbeläggs i sin helhet.

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

6.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

6.3 Praxis

6.3.1 Svårighetsgrad

TLV har i tidigare beslut gällande de nya antivirala läkemedlen mot hepatit C bedömt svårighetsgraden för patienter med ingen eller obetydlig fibros (F0, F1) som låg, för patienter med måttlig fibros (F2) som medelhög och för patienter med bryggfibros (F3) eller levercirros (F4) som hög.

6.3.2 De första subventionsbesluten på området

Samtliga nya DAA-läkemedel beviljades under tiden oktober 2014 till mars 2015 subvention med begränsning till de svårast sjuka patienterna, de som har utvecklat fibrosstadier F3 eller F4, samt till patienter som, oavsett fibrosstadium, genomgått organtransplantation eller som uppvisade svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektionen. Mot bakgrund av den snabba utvecklingen inom terapiområdet tidsbegränsades också samtliga förmånsbeslut till och med den 1 juli 2015 (dnr 1450/2014, dnr 1890/2014, dnr 2323/2014, dnr 4091/2014, dnr 4721/2014 och dnr 4720/2014).

6.3.3 TLV:s översyn av sortimentsbredd och subventionsstatus på hepatit C-området

Samtliga nya DAA-läkemedel/läkemedelskombinationer har tidigare bedömts ha jämförbar effekt på gruppnivå i de fall det inte finns direkt jämförande studier. För att bedöma vilket av behandlingsalternativen som var mest kostnadseffektivt gjorde TLV vid en översyn 2015 en kostnadsjämförelse per genotyp. TLV utredde översiktligt kostnadseffektiviteten av att behandla med de nya antivirala läkemedlen redan i fibrosstadium F2 och bedömde att det var kostnadseffektivt att behandla i F2.

TLV bedömde att om totalkostnaden för behandling av hepatit C ökar kraftigt på kort tid, vilket kan hända om subventionen utökas till att även gälla patienter i fibrosstadium F2, så finns en risk för undanträngningseffekter. Det vill säga att mindre svårt sjuka patienter tränger undan angelägen vård för patienter med större behov, både inom gruppen hepatit C och inom andra sjukdomsområden. Det är en situation som inte är förenlig med behovs- och solidaritetsprincipen som säger att det i TLV:s beslut ska vägas in att vården ska ge företräde till de som har störst behov (jfr 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763) och 15 § förmånslagen).

Trepartsöverläggningar resulterade i sidoöverenskommelser mellan företag och landsting som innebär riskdelning utifrån behandlingens längd och/eller patientantal. Sidoöverenskommelserna bedömdes reducera risken för undanträngningseffekter varför TLV beslutade om subvention för patienter med hepatit C som utvecklade fibrosstadier F2 till F4 och att samtliga nya DAA-läkemedel subventioneras inom läkemedelsförmånerna med begränsningar och villkor. Förekomsten av sidoöverenskommelse som i tillräcklig omfattning bedömdes hantera risken för undanträngningseffekter var dock en förutsättning för att beviljas subvention för patienter i fibrosstadium F2 (dnr 1224/2015, dnr 1228/2015, dnr 1229/2015, dnr 1232/2015, dnr 1231/2015, dnr 1223/2015).

Epclusa och Zepatier ingår sedan den 23 september 2016, med begränsning, i läkemedelsförmånerna. Under utredningen av dessa ärenden träffades inte någon sidoöverenskommelse mellan företag och landsting.

Epclusa (dnr. 1594/2016) beviljades subvention med begränsning till behandling av patienter med hepatit C vid genotyp 2 och 3 för patienter som utvecklade fibrosstadier F3 och F4 samt för patienter vid genotyp 2 och 3 för patienter som utvecklade fibrosstadium F2 i de fall behandling med Sovaldi i kombination med ribavirin inte är lämpligt.

Zepatier (dnr. 1750/2016) beviljades subvention med begränsning till behandling av patienter med hepatit C vid genotyp 1 för patienter som utvecklade fibrosstadier F3 och F4 samt vid genotyp 4 fibrosstadierna F3 och F4 i de fall behandling med Viekirax i kombination med ribavirin inte är lämpligt.

Efter ansökan av landstingen om prissänkning för samtliga nya läkemedel mot hepatit C som ingår i läkemedelsförmånerna genomförde TLV tillsammans med landstingen och företagen trepartsöverläggningar under hösten 2016. I samband med dessa överläggningar tecknade landstingen och företagen sidoöverenskommelser gällande fem av åtta läkemedel. Sidoöverenskommelserna, som utgör en del av TLV:s beslutsunderlag, reglerar hur mycket en behandling för en patient maximalt kan kosta och undanröjer således osäkerheter kring höga kostnader till följd av lång behandlingstid. De tecknade sidoöverenskommelserna föranledde att TLV beslutade om ändring av subventionsbegränsningarna för majoriteten av läkemedlen. Detta innebar att några av läkemedlen fick en ökad subvention, andra en oförändrad och några en snävare subvention än tidigare. Subventionen begränsades till de svårast sjuka patienterna (dvs. patienter i fibrosstadierna F2-F4) då en subvention av de mindre svårt sjuka patienterna (dvs. patienter i fibrosstadierna F0-F1) bedömdes kunna medföra att mer angelägen vård för svårare sjuka skulle komma att trängas undan. (dnr 2653/2016, dnr 3655/2016, dnr 3566/2016, dnr 3652/2016, dnr 3654/2016, dnr 3658/2016, dnr 3660/2016 och dnr 3657/2016).

Maviret ingår sedan den 29 september 2017 i läkemedelsförmånerna med begränsning till behandling av patienter vid genotyp 2, 3, 5 och 6 som har utvecklade fibrosstadier F2-F4 samt patienter vid genotyp 1 och 4 som utvecklade fibrosstadier F2-F3 samt de patienter som utvecklade fibrosstadium F4 för vilka behandling med Zepatier inte är lämpligt. TLV bedömde, efter att ha justerat vissa antaganden i företagets modell, att kostnaden per vunnet QALY för att behandla patienter i fibrosstadier F0-F1 var 253 000 kronor samt gjorde den samlade bedömningen att kostnaden för att behandla patienter i fibrosstadierna F0-F1 inte var rimlig i förhållande till sjukdomstillståndets låga svårighetsgrad.

7 Sammanvägning

TLV har i tidigare beslut bedömt svårighetsgraden för kronisk hepatit C med ingen eller obetydlig fibros (F0 och F1) som låg, med måttlig fibros (F2) som medelhög och med bryggfibros (F3) eller levercirros (F4) som hög. TLV finner inte anledning att frångå denna bedömning. För tillstånd med en hög svårighetsgrad accepterar TLV i högre grad osäkerheter och högre kostnader än för behandling av tillstånd med lägre svårighetsgrad.

TLV har i tidigare beslut avseende direktverkande antivirala läkemedel mot hepatit C bedömt att det är kostnadseffektivt att behandla patienter i fibrosstadier F2-F4. Utifrån tidigare kostnader har TLV bedömt att behandling av patienter i fibrosstadier F0-F1 inte ska subventioneras.

För hepatit C-läkemedel har landstingen och flera läkemedelsbolag tecknat sidoöverenskommelser om att dela på de ekonomiska risker som är kopplade till behandlingens längd och patientantal. Det, eller de behandlingsalternativ, i respektive genotyp som har en kostnad som inte överstiger det lägsta pris sett till AUP subventioneras för behandling av patienter i fibrosstadium F2-F4. De läkemedel som har en kostnad som överstiger det lägsta priset sett till AUP subventioneras för de patienter för vilka behandling med läkemedel med lägre kostnad inte är lämpligt. Dessa avtal är upphör att gälla den 31 december 2017.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget som marknadsför Vosevi angående osäkerheter avseende läkemedelskostnad och antalet patienter som kan komma att bli aktuella för behandling med Vosevi. Dessa förhandlingar har resulterat i att landstingen och företaget har enats om en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen ska tillföras ärendet och kommer att utgöra en del av beslutsunderlaget i ärendet.

Effekten av Vosevi bedöms för DAA-naiva patienter vara jämförbar med övriga DAA-läkemedel som rekommenderas för behandling av hepatit C. Dessutom har Vosevi visat god effekt vid behandling av patienter som tidigare har behandlats med NS5A-hämmare och/eller proteashämmare (DAA-erfarna).

I läkemedelsförmånerna finns i dagsläget DAA-läkemedel för samtliga genotyper. Då Vosevi är godkänt för behandling av patienter i samtliga genotyper prövar TLV förutsättningarna för subvention för varje genotyp och fibrosstadium. Då DAA-läkemedel bedöms ha jämförbar effekt utgår TLV från en kostnadsjämförelse.

Fibrosstadier F2-F4 DAA-naiva

Läkemedelskostnaden till AUP för Vosevi för DAA-naiva patienter i fibrosstadier F2-F3 (åtta veckors behandling) är högre i alla genotyper än läkemedelskostnaden för Maviret i åtta veckor. För patienter i genotyp 3 som tidigare har behandlats med interferon är kostnaden för Vosevi lägre än läkemedelskostnaden för Epclusa (12 veckors behandling). För patienter i fibrosstadium F4 krävs tolv veckors behandling med Vosevi vilket innebär att Vosevi har en högre kostnad än både tolv veckors behandling med Maviret, Epclusa och Zepatier.

Den sidoöverenskommelse som företaget och landstingen enats om ger en maximal läkemedelskostnad för Vosevi som är lägre än nuvarande lägsta pris till AUP för samtliga jämförelsealternativ för DAA-naiva patienter i fibrosstadier F2-F4 i alla genotyper.

Fibrosstadier F2-F4 DAA-erfarna

Läkemedelskostnaden till AUP för Vosevi till tolv veckors behandling är lägre än samtliga läkemedelskombinationer för behandling av patienter som tidigare behandlats med NS5A-och/eller proteashämmare.

Den sidoöverenskommelse som företaget och landstingen enats om ger en maximal läkemedelskostnad för Vosevi som är lägre än nuvarande lägsta pris till AUP för samtliga jämförelsealternativ för DAA-erfarna patienter i fibrosstadier F2-F4 i alla genotyper.

Fibrosstadier Fo-F1

TLV bedömer att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för att behandla patienter i fibrosstadier Fo-F1 med Vosevi (till den mellan företag och landstingen avtalade maximala läkemedelskostnaden) jämfört med att behandla i F2 uppgår till ca [-----] kronor. I TLV:s känslighetsanalyser ändras flera parameter och kostnaden per vunnet QALY uppgår då till mellan ca [-----] kronor. TLV anser att detta ger en kostnad som är rimligt i förhållande till den nytta som den tidigarelagda behandlingen ger, för patienter med en svårighetsgrad som bedöms som låg.

För att förskrivningen av Vosevi ska ske i enlighet med 15 § förmånslagen finner TLV skäl att begränsa subventionen till förskrivning av, eller i samarbete med, läkare vid infektions- eller gastroenterologisk klinik med erfarenhet av att behandla patienter med kronisk hepatit C-infektion. Patienten ska också följas upp i samråd med sådan läkare.

Mot denna bakgrund och vid en sammanvägd bedömning av samtliga omständigheter i ärendet samt med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen finner TLV att Vosevi i enlighet med de begränsningar och villkor som anges ovan, uppfyller kriterierna i 15 § förmånslagen.

8 Referenser

- [1] Folkhälsomyndigheten, "Skattning av antalet personer som lever med en hepatit C-infektion i Sverige 2015," Folkhälsomyndigheten 2016.
- [2] R. Wejstål and G. Norkrans, "Naturalförlopp och behandlingsindikationer vid hepatit C," 2016.
- [3] A. J. Freeman, G. J. Dore, M. G. Law, M. Thorpe, J. Von Overbeck, A. R. Lloyd, *et al.*, "Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection," *Hepatology*, vol. 34, pp. 809-16, Oct 2001.
- [4] H. H. Thein, Q. Yi, G. J. Dore, and M. D. Krahn, "Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression," *Hepatology*, vol. 48, pp. 418-31, Aug 2008.
- [5] D. Whiteley, L. Elliott, S. Cunningham-Burley, and A. Whittaker, "Health-Related Quality of Life for individuals with hepatitis C: A narrative review," *Int J Drug Policy*, vol. 26, pp. 936-49, Oct 2015.
- [6] Smittskydd Stockholm, "Hepatit C - Patientinformation och förhållningsregler. Smittskyddsläkarnas smittskyddsblad," 2014.
- [7] Polaris Observatory. (2017). *Hepatitis C Observatory*. Available: <http://polarisobservatory.org/>
- [8] Referensgruppen för antiviral terapi, "Läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn 2017 - Behandlingsrekommendation," 2017.
- [9] WHO, "Hepatitis C fact sheet," 2017.
- [10] O. Karlström, "Behandling av kronisk hepatit C-virusinfektion med interferonfria regimer," 2016.
- [11] EASL, "EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016," 2016.
- [12] M. Bourliere, S. C. Gordon, S. L. Flamm, C. L. Cooper, A. Ramji, M. Tong, *et al.*, "Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection," *N Engl J Med*, vol. 376, pp. 2134-2146, Jun 01 2017.
- [13] I. M. Jacobson, E. Lawitz, E. J. Gane, B. E. Willems, P. J. Ruane, R. G. Nahass, *et al.*, "Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials," *Gastroenterology*, vol. 153, pp. 113-122, Jul 2017.
- [14] A. Probst, T. Dang, M. Bochud, M. Egger, F. Negro, and P. Y. Bochud, "Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression--a systematic review and meta-analysis," *J Viral Hepat*, vol. 18, pp. 745-59, Nov 2011.
- [15] M. Wright, R. Grieve, J. Roberts, J. Main, H. C. Thomas, and U. K. M. H. C. T. Investigators, "Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation," *Health Technol Assess*, vol. 10, pp. 1-113, iii, Jul 2006.
- [16] K. Burstrom, S. Sun, U. G. Gerdtham, M. Henriksson, M. Johannesson, L. A. Levin, *et al.*, "Swedish experience-based value sets for EQ-5D health states," *Qual Life Res*, vol. 23, pp. 431-42, Mar 2014.
- [17] M. Lidgren, A. Hollander, O. Weiland, and B. Jonsson, "Productivity improvements in hepatitis C treatment: impact on efficacy, cost, cost-effectiveness and quality of life," *Scand J Gastroenterol*, vol. 42, pp. 867-77, Jul 2007.
- [18] L. Bernfort, K. Sennfalt, and O. Reichard, "Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C in Sweden," *Scand J Infect Dis*, vol. 38, pp. 497-505, 2006.
- [19] Västra sjukvårdsregionen, "Utömlänspriser 2014," 2014.
- [20] M. Grishchenko, R. D. Grieve, M. J. Sweeting, D. De Angelis, B. J. Thomson, S. D. Ryder, *et al.*, "Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice," *Int J Technol Assess Health Care*, vol. 25, pp. 171-80, Apr 2009.
- [21] Södra sjukvårdsregionen, "Prislista utömlänssjukvård," 2017.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.